

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

**LA METFORMINE, UNE PERSPECTIVE
D'AVENIR DANS LE TRAITEMENT DU
DIABÈTE GESTATIONNEL**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU PAR

VIX LAURA

Née le 15 septembre 1994 à Strasbourg

Directeur de mémoire : Pr Nathalie Jeandidier

Codirecteur de mémoire : Mme Anita Basso

REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu et qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de mon mémoire.

Je remercie les membres du jury pour l'attention portée à mon mémoire.

Je remercie le professeur Nathalie Jeandidier d'avoir dirigé ce travail et d'avoir officié en tant que maître de mémoire.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Mme Anita Basso pour sa disponibilité, ses relectures, son accompagnement et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Merci à Mme Sandrine Voillequin pour ses conseils dans le choix et le lancement de mon travail.

Je remercie également mes parents de m'avoir toujours encouragée, de leur aide et leur soutien le plus précieux tout au long de mes études !

Merci à mes grands parents, à des centaines de kilomètres, pour leur soutien moral !

Merci à Yannick pour son soutien, sa disponibilité et son optimisme au quotidien !

Emeline, Pauline, Laura, Clara et Noémie merci pour ces quatre merveilleuses années et ces moments partagés à vos côtés !

SOMMAIRE

LEXIQUE.....	3
INTRODUCTION.....	5
1. Épidémiologie.....	5
2. Recommandations.....	6
3. Physiopathologie et traitement.....	7
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	11
1. Première partie.....	12
2. Deuxième partie.....	13
3. Poursuite de la méthodologie commune aux deux parties.....	14
RÉSULTATS.....	16
I. Bénéfices de la Metformine par rapport à l'insuline.....	16
1. Réduction de l'hyperglycémie.....	17
2. Diminution du stress oxydant.....	18
3. Amélioration de l'insulinorésistance.....	20
4. Développement des cellules pancréatiques.....	21
5. Effets à court et moyen terme chez les enfants.....	22
II. Risques de la Metformine : complications maternelles et fœtales sous Metformine versus Insuline.....	24
1. Risques maternels.....	24
1.1. Poids maternel.....	24
1.2. Hypertension artérielle et pré-éclampsie.....	24
1.3. Glycémie.....	25
1.4. Tolérance et acceptation du traitement par la patiente.....	26
2. Risques fœtaux.....	27
2.1. Hypoglycémies.....	27
2.2. Séjour en soins intensifs.....	28
2.3. Photothérapie.....	28
2.4. Terme à la naissance.....	29
2.5. Poids du nouveau-né à la naissance.....	29
DISCUSSION.....	31

I. Différences relevées mettant en jeu la comparabilité des études entres elles.....	32
1. Biais de sélection.....	32
2. Taille d'échantillonnage.....	32
3. Variabilité de la population étudiée.....	32
4. Recommandations non uniformes dans le dépistage du DG.....	33
5. Biais par rapport au traitement de metformine.....	35
II. Point de physiopathologie.....	35
III. Les avantages de la metformine.....	36
1. Sur le plan obstétrical.....	36
2. Autres aspects.....	38
IV. Les freins à l'utilisation de la metformine.....	39
1. Passage de la barrière placentaire.....	39
2. Divergence sur la prématurité.....	39
V. Facteurs nécessitant une supplémentation en insuline.....	40
1. L'IMC.....	40
2. Les valeurs glycémiques.....	41
3. L'ethnie.....	42
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE.....	46
ANNEXES.....	50

LEXIQUE

AGE : Produits de glycation avancée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASG : Auto surveillance glycémique

BAEC : Cellules aortiques endothéliales humaines

CRAT : Centre de référence sur les Agents Tératogènes

DG : Diabète gestationnel

ERO / ROS : Espèces réactives de l'oxygène / reactive oxygen species

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HGPO : Hyperglycémie provoquée per os

HTA : Hypertension artérielle

IADPSG : International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

INTRODUCTION

1. Épidémiologie

Selon l'OMS le diabète gestationnel (DG) se définit par un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (1). Suite au phénomène mondial de modification des habitudes de vie, la prévalence du diabète gestationnel est comprise entre 2 et 6% dans le monde, et pour certaines ethnies pouvant même varier de 10 à 20%. En France, les dernières données de l'enquête nationale périnatale de 2010 présentent un taux de 7,2% de patientes atteintes de DG (2-4). Il s'agit d'un véritable problème de santé publique.

2. Recommandations

Avec une prévalence en constante augmentation, des recommandations ont été mises en place en 2010 par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (1) :

- Le dépistage est recommandé si la patiente présente au moins l'un des facteurs de risque suivants : Age > 35ans, IMC > 25, antécédents de diabète chez les apparentés du 1^{er} degré, antécédents d'enfant macrosome, antécédents de diabète gestationnel lors d'une grossesse précédente.
- Si la patiente présente l'un des facteurs de risque, il est recommandé de faire une glycémie à jeun au premier trimestre. Le diabète gestationnel est diagnostiqué avec une glycémie > 0,92 g/L (5,1mmol/L) et le diabète de type 2 est diagnostiqué avec une glycémie > 1,26g/L (7mmol/L).
- Si la patiente présente l'un des facteurs de risque, il est recommandé entre 24 et 28SA de réaliser le test de l'hyperglycémie par voie orale (HGPO) avec 75g de glucose et de mesurer la glycémie à 0h,1h et 2h. Concernant les seuils diagnostiques, si la glycémie de la patiente dépasse l'une des valeurs suivantes le diagnostic est avéré : glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l (5,1 mmol/l) et/ou glycémie 1 heure après une charge orale de 75 g de glucose $\geq 1,80$ g/l (10,0 mmol/l) et/ou glycémie 2 heures après la charge $\geq 1,53$ g/l (8,5 mmol/l). Une seule valeur pathologique est suffisante pour diagnostiquer un DG (critères de l'IADPSG)

- Les patientes avec facteur de risque n'ayant pas eu de dépistage peuvent encore réaliser ce dernier au 3^e trimestre avec une glycémie à jeun.

Le premier traitement du diabète gestationnel consiste à réaliser une autosurveillance glycémique (ASG) quotidienne associée à des règles hygiéno-diététiques et une activité physique régulière si possible, l'objectif étant, pour la patiente, d'avoir une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L et une glycémie post prandiale (2h plus tard) inférieure à 1,20g/l. Après 7 à 10 jours, si les objectifs glycémiques sont au-delà des seuils, il faudra mettre en place une insulinothérapie adaptée. L'insuline est une thérapeutique de choix tant par son efficacité, déjà prouvée, que par sa sécurité. En raison de l'importance de son poids moléculaire cette molécule ne peut passer la barrière placentaire.

3. Physiopathologie et traitement

Le diabète est caractérisé par un désordre métabolique comprenant une hyperglycémie, une perturbation au niveau du métabolisme glucidique/lipidique/protéique dû à un problème de sécrétion d'insuline ou bien d'activité de l'insuline du corps humain (5). Cette pathologie entraîne une cascade de complications au cours de la grossesse, de l'accouchement ou de l'adaptation à la vie extra-utérine du fœtus.

Les hyperglycémies incontrôlées entraînent des complications tant du côté maternel que fœtal. Du côté maternel, il y a un risque accru de pré-éclampsie, d'hypertension artérielle et de césarienne. Concernant le fœtus, le risque majeur est la macrosomie et donc une dystocie des épaules ; il existe également un risque d'hypoglycémie, de détresse respiratoire et d'hyperbilirubinémie (1).

De plus, ces hyperglycémies sont sources de stress oxydant (5) c'est à dire un déséquilibre entre les pro-oxydants et les anti-oxydants avec une domination des pro-oxydants qui sont des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et principalement des radicaux libres. Par la suite, ce stress oxydatif peut être suivi de complications et de production de produits de glycation avancée (AGE) qui peuvent potentiellement l'aggraver.

La cause de ce stress est liée à plusieurs mécanismes imbriqués les uns aux autres :

- Auto oxydation du glucose
- Glycation des protéines
- Voie des polyols
- Surproduction des radicaux superoxyde au niveau de la mitochondrie

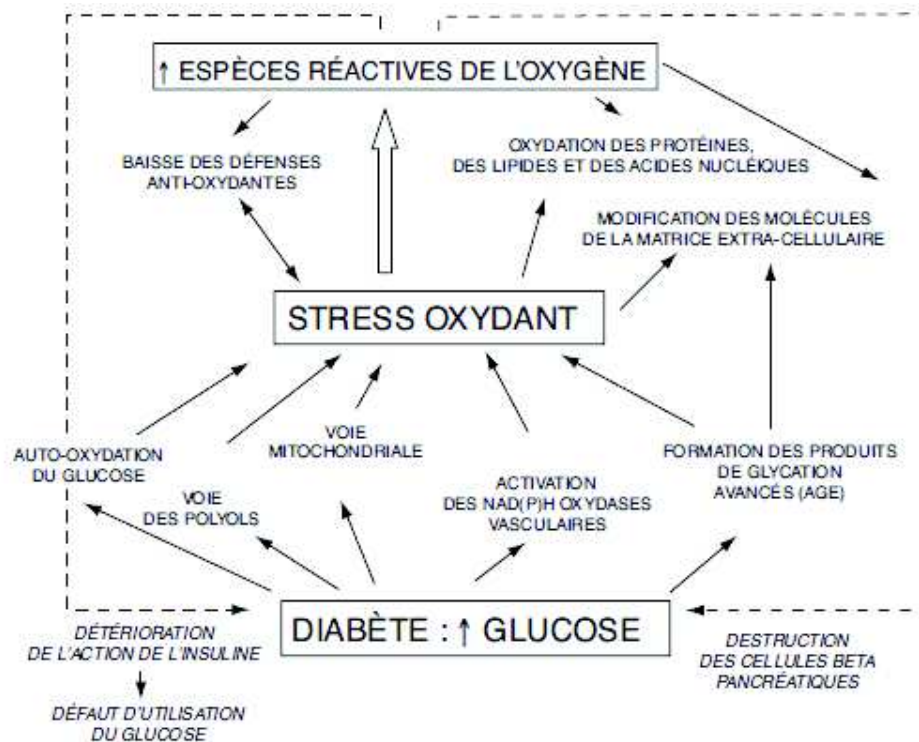


Figure 1 : Relation entre hyperglycémie et stress oxydant

Source : Bonnefont-Rousselot et al. - Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée

Tous ces phénomènes complexes ne sont pas modifiés lors d'un traitement par insuline car cette dernière est administrée en plus grande quantité pour contrer l'insulinorésistance qui s'est installée. Depuis peu, d'autres molécules sont à l'étude car l'insuline est aussi source de multiples inconvénients : (6)

- Éducation thérapeutique nécessaire
- Injections plusieurs fois par jour d'insuline
- Visite chez l'endocrinologue/diabétologue régulièrement pour adapter les doses d'insuline
- Coût élevé
- Risque d'hypoglycémie maternelle

La question d'utiliser des antidiabétiques oraux se pose et particulièrement la metformine. En effet, la metformine est un biguanide déjà utilisé à ce jour dans le traitement du diabète de type 2 et des femmes porteuses du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Cette molécule agit principalement au niveau du foie en réduisant la production hépatique de glucose en favorisant l'utilisation de ce dernier par les tissus et donc ne stimule pas la sécrétion de l'insuline (6). La glycémie basale est alors abaissée et plus stable, le corps connaît moins d'hypoglycémies durant le nyctémère. Néanmoins, cette molécule passe la barrière placentaire pouvant être source de tératogénicité ou de risques supplémentaires, c'est pour cela qu'elle ne possède pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre du traitement du diabète gestationnel.

Nous pouvons alors nous interroger sur le fait que la metformine puisse être, ou non, une alternative à l'insulinothérapie chez les patientes atteintes de diabète gestationnel.

Ce travail permettrait de faire une synthèse des connaissances actuelles concernant l'utilisation et le fonctionnement de la metformine chez les patientes atteintes de diabète gestationnel afin d'en faire ressortir les points acquis, non élucidés ou encore sources de questionnement. Par la suite, ces résultats nous permettraient de dessiner le profil des patientes compatibles avec ce traitement et de permettre une alternative de traitement plus adaptée.

La première hypothèse est que la metformine, en agissant sur l'insulinorésistance à glycémie égale, présente davantage de bénéfices par rapport à l'insuline au niveau physiopathologique.

La seconde hypothèse est que la metformine entraîne moins de complications maternelles et fœtales que l'insulinothérapie.

Nous présenterons dans un premiers temps la méthodologie, puis nous exposerons nos résultats sur la physiopathologie puis sur les complications. Ensuite nous analyserons et discuterons nos résultats en étudiant les biais et les données. Enfin nous conclurons notre mémoire en essayant de proposer des axes d'amélioration possible et la perspective d'avenir de cette molécule dans le traitement du diabète gestationnel.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Afin de répondre à cette problématique et tester nos hypothèses la méthode de recherche réalisée est une revue de la littérature. La metformine étant encore à l'étude, cette méthode nous permet de regrouper les études pertinentes réalisées dans d'autres pays et d'en comparer les résultats ainsi que d'en discuter la pertinence et la portée.

La sélection des articles nécessaires à notre revue de la littérature a été réalisée en français et en anglais grâce aux bases de données en ligne Pubmed, Google Scholar et Em Premium.

La sélection d'articles s'est déroulée en deux temps car les résultats suivants analysent d'une part les bénéfices au niveau physiopathologique de la metformine et d'autre part les complications maternelles et foetales en comparant la metformine à l'insuline. Les articles nécessaires à chaque partie ne relevaient pas des mêmes mots-clés.

1. Première partie

Les études relevant de la première partie c'est à dire celles étudiant la physiopathologie ont été trouvées à l'aide des mots-clés suivants et associés par le connecteur « ET » ou « AND » :

- Metformin / Metformine
- Oxydative stress / Stress oxydant
- Mécanisme d'action
- Beneficial effects
- Diabetes / Diabète

Cependant, afin d'expliquer l'action physiopathologique de la molécule il était nécessaire d'avoir recours à des études réalisées sur des animaux, car aucune étude sur l'être humain n'a encore été réalisée à ce jour.

La recherche était générale pour avoir une vision globale des études existantes. De ce fait, la recherche ciblée concernait les mots clés, les titres et les résumés des articles.

Une première sélection a été réalisée à partir des titres des articles ainsi que la lecture des abstracts qui devaient être pertinents et en relation avec notre

problématique exposée. Les articles publiés avant 2000 et s'éloignant trop de la problématique ont donc été éliminés.

Les deux parties ayant des axes totalement différents, les critères de sélection n'étaient pas les mêmes. Pour cette première partie, afin d'affiner les résultats les études devaient :

- Être en concordance avec notre problématique
- Dater d'après 2000
- Avoir des résultats significatifs dans le cas d'une étude avec une structure IMRAD
- Être accessible en totalité

Une fois notre sélection affinée nous avons étudié les bibliographies de ces articles à la recherche d'articles pertinents supplémentaires à ajouter à notre sélection.

2. Deuxième partie

La sélection d'articles pertinents pour la deuxième partie a été faite en parallèle à l'aide de mots-clés et associés par le connecteur « ET » ou « AND » :

- Metformin / Metformine
- Insulin / Insuline
- Metformin vs insulin
- Gestational diabetes / Diabète gestationnel

La recherche était générale pour avoir une vision globale des études existantes, de ce fait la recherche ciblée concernait les mots clés, les titres et les résumés des articles.

Une première sélection a été réalisée à partir des titres des articles ainsi que la lecture des abstracts qui devaient être pertinents et en relation avec notre problématique exposée. Les articles publiés il y a plus de 10 ans et s'éloignant trop de la problématique ont été éliminés.

Pour pouvoir affiner les résultats, nous avons défini des critères de sélection :

- La concordance avec notre problématique
- La date de publication entre les années 2008 et 2018

- Le respect de la structure IMRAD : Introduction, Matériels et Méthodes, Résultats, Discussion.
- Les résultats devaient être significatifs avec un effectif de base supérieur à 100.
- L'accessibilité des résultats, nous avons donc exclus ceux qui n'étaient pas accessibles en totalité.
- Les études devaient être réalisées sur des êtres humains uniquement.

Une fois notre sélection affinée nous avons étudié les bibliographies de ces articles à la recherche d'articles pertinents supplémentaires à ajouter à notre sélection.

3. Poursuite de la méthodologie commune aux deux parties

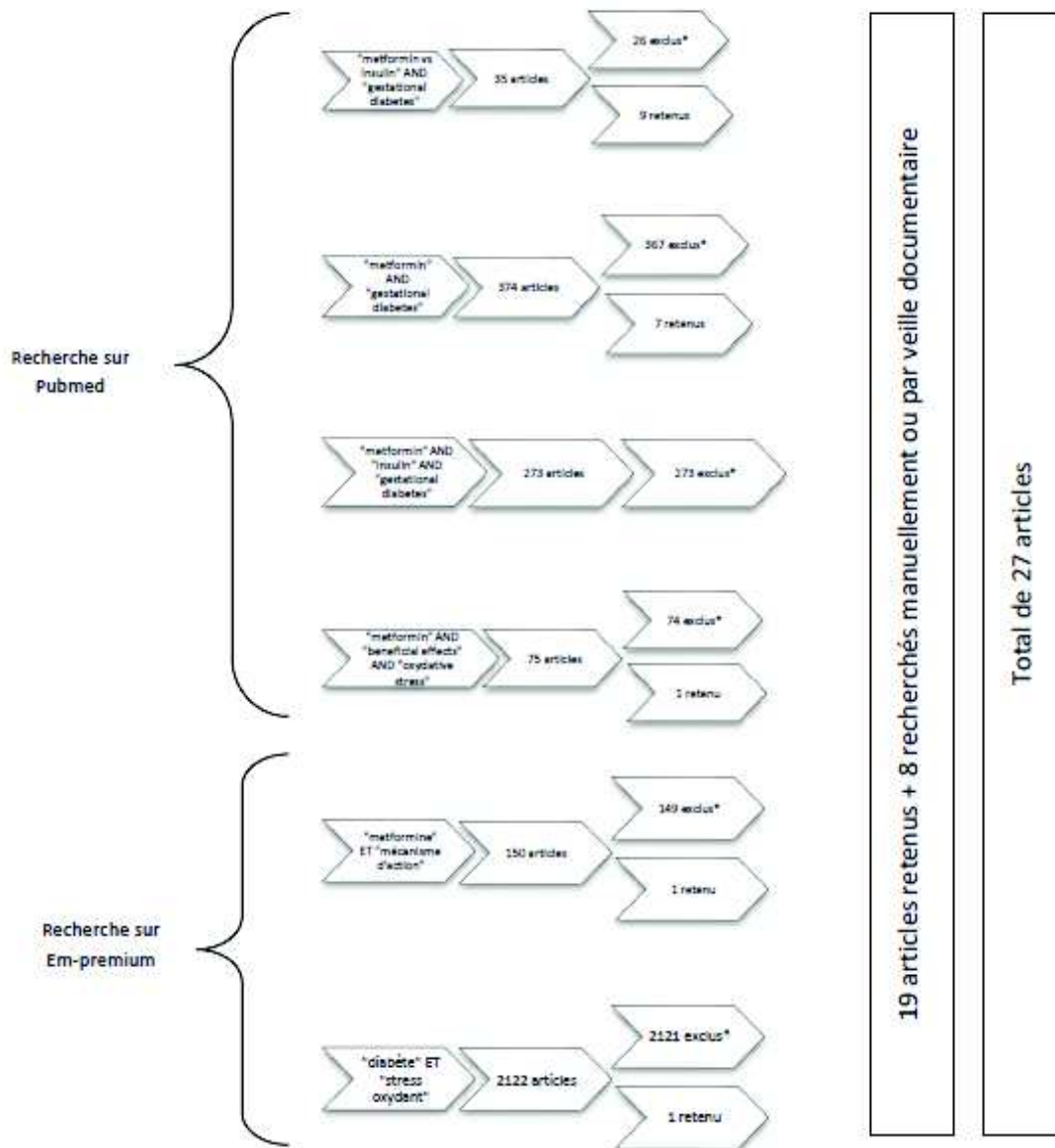
Une veille documentaire a été réalisée et nous a permis d'identifier des travaux supplémentaires pertinents.

Une fois les articles sélectionnés nous avons réalisé une analyse à partir d'une grille de lecture (8) pour nous permettre l'évaluation de la validité de la méthodologie ainsi que la portée des résultats.

Pour cela, nous avons étudié différents points : le type d'étude, la population, l'objectif, la structure, les facteurs étudiés, les biais, les résultats et la conclusion.

Pour tous les articles sélectionnés, les groupes sont comparables au niveau des caractéristiques maternelles cependant les caractéristiques varient selon les études.

Enfin, nous avons utilisé le logiciel Zotero en y insérant les données bibliographiques nécessaires à la création de notre bibliographie aux normes Vancouver.



* : Articles redondants, ne répondant pas aux critères d'inclusions ou à la problématique.

RÉSULTATS

I. Bénéfices de la Metformine par rapport à l'insuline

1. Réduction de l'hyperglycémie

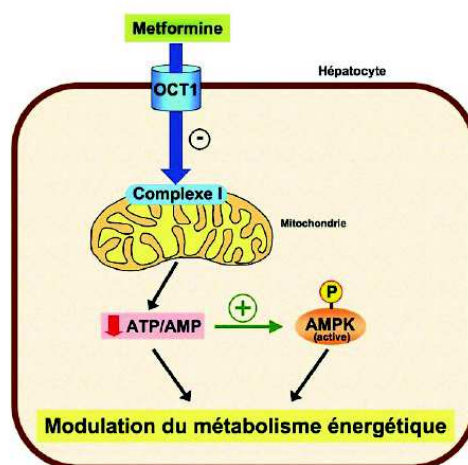


Figure 2 : Cibles moléculaires de la metformine dans l'hépatocyte

Source : Foretz et al. - Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2

La metformine exerce principalement son action au niveau du foie et plus particulièrement sur les mitochondries en modulant le métabolisme énergétique des hépatocytes (9,10).

La metformine est prise oralement et va donc avoir une concentration maximale au niveau de la veine porte et hépatique. Elle va pouvoir passer dans l'hépatocyte grâce au transporteur intracellulaire OCT1 où son absence chez la souris a démontré une très faible quantité de metformine dans le foie avec une altération des effets de la metformine (11).

Une fois dans l'hépatocyte, la cible première va être la mitochondrie et plus spécifiquement le complexe 1 de la chaîne respiratoire qui va être inhibée (12). Cette inhibition va engendrer une diminution du complexe ATP/AMP au niveau intracellulaire qui va activer l'AMPkinase (AMPK) pour pouvoir réguler le niveau énergétique de la cellule.

L'AMPK est connue pour avoir deux actions spécifiques que sont :

- L'inhibition de la production de glucose au niveau hépatique
- L'inhibition de l'expression des gènes de deux enzymes primordiales dans la gluconéogenèse (13).

Il faut savoir que pour fabriquer une molécule de glucose sont nécessaires 4ATP et 1GTP. Si nous continuons cette cascade nous trouvons moins d'ATP produits ce qui entraîne une diminution de la production de glucose et donc une diminution de la gluconéogenèse hépatique (9). Il s'agit de l'effet le plus rapide de la metformine c'est à dire le premier effet à court terme.

Concernant l'inhibition à long terme, la metformine va agir grâce à l'activation de l'AMPK. Cette dernière va phosphoryler TORC2, un co-activateur transcriptionnel qui va interagir avec CREB2 (facteur de transcription). Tous ces mécanismes transcriptionnels vont permettre d'inhiber l'expression des gènes de la néogluconéogenèse et donc l'inhiber à long terme (9) (Annexe I).

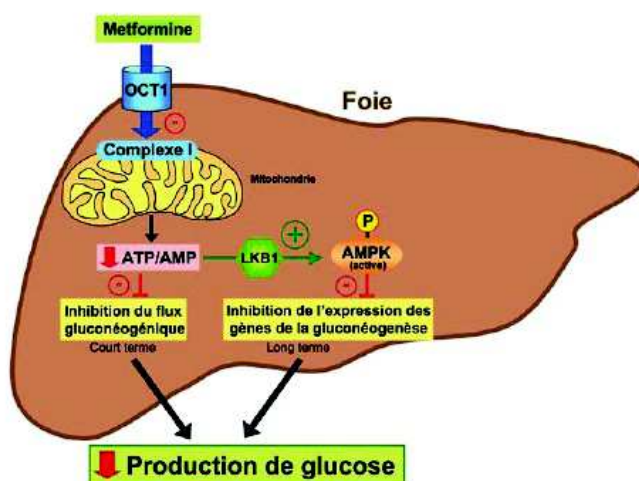


Figure 3 : Mécanisme d'inhibition de la gluconéogenèse hépatique par la metformine
 Source : Foretz et al. - Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2

Ces différents processus au sein de l'hépatocyte permettent une réduction de la production de glucose avec un abaissement du niveau énergétique de la cellule et une réduction des flux de la gluconéogenèse pour obtenir au final une diminution de l'hyperglycémie.

2. Diminution du stress oxydant

Le stress oxydant (déséquilibre entre les pro-oxydants et les anti-oxydants avec une domination des pro-oxydants) généré lors du diabète gestationnel est principalement dû aux hyperglycémies. Nous avons vu précédemment que la metformine permet

d'abaisser la glycémie et donc de diminuer ce stress oxydant. De plus, cette dernière interagit aussi à d'autres niveaux afin d'abaisser ce stress oxydant en permettant un meilleur équilibre. Il s'agit du seul anti-diabétique oral ayant à la fois la propriété d'être anti-oxydant et anti-AGE. (5)

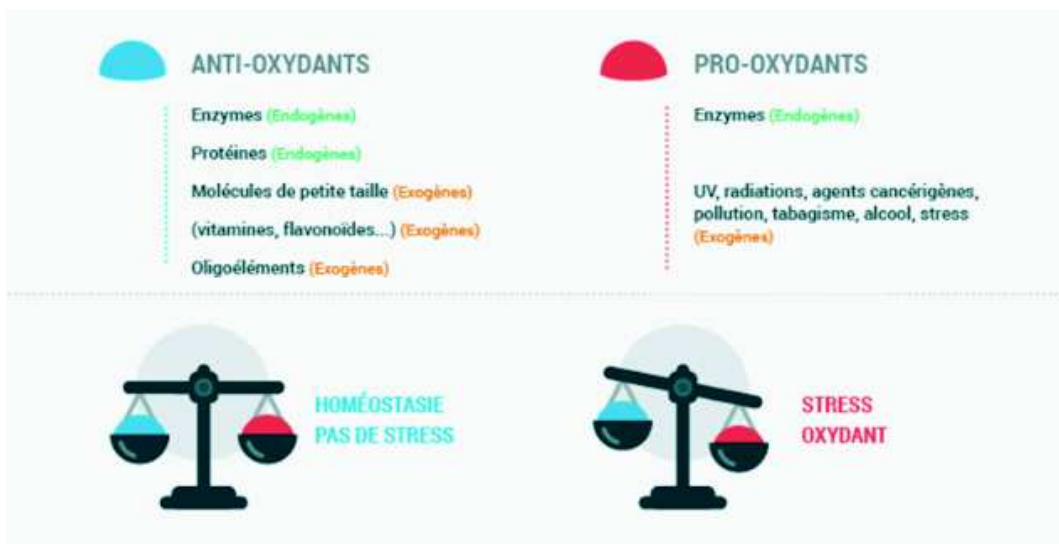


Figure 4 : Equilibre du stress oxydant
Source : Centre européen d'étude du diabète

Son action s'effectuera sur 3 plans :

- diminution de la glycémie
- inhibition de la formation des AGE
- Stimulation des défenses anti-oxydantes

Dans une étude (14) il a été montré à l'aide d'une technique de radiolyse gamma le comportement de la metformine in vitro. Le résultat trouvé est qu'à des doses pharmacologiques, la metformine est capable de piéger les radicaux libres et plus particulièrement les hydroxyles. Cependant les superoxydes ne sont pas piégés et le peroxyde d'hydrogène ne réagit pas avec la metformine.

Concernant l'excès des pro-oxydants, c'est à dire les ERO/ROS, une étude a mis en contact des cellules aortiques endothéliales humaines (BAEC) avec de grandes quantités de glucose afin d'engendrer un stress oxydant. A cela est ajouté un traitement par metformine, mettant en avant une baisse de la production radicalaire se faisant par l'inhibition de deux voies différentes.

La première voie qui est la NADPH oxydase et la seconde voie mitochondriale.

Nous pouvons alors conclure que la metformine agit de manière directe et indirecte d'une part en piégeant les ERO et d'autre part, en modulant leur production intracellulaire.

3. Amélioration de l'insulinorésistance

La présence de ce syndrome métabolique engendré par le diabète gestationnel, provoque également une accumulation de lipides dans les hépatocytes, appelée stéatose hépatique non alcoolique, laquelle est étroitement liée à l'insulinorésistance hépatique (9).

Une étude italienne (15) a étudié le foie, les transaminases et l'insuline chez des patients atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique pendant 4 mois avec un groupe suivant un régime et l'autre groupe prenant de la metformine. Ils ont pu constater qu'avec le traitement par metformine les transaminases étaient significativement plus basses, l'hépatomégalie réduite de 20 % et l'insulinorésistance hépatique améliorée.

De plus, il a été montré sur des rats recevant des perfusions de lipides-metformine (16), que la metformine normalise la production de glucose ainsi que l'insulinorésistance en empêchant la formation de lipides en amont et en modifiant des signaux.

Ce système est à nouveau rapporté à l'activation de l'AMPK qui agit sur deux versants :

- Inhibition de la lipogenèse : ce qui diminue le contenu en lipides dans le foie
- Stimulation de l'oxydation des acides gras au sein de la mitochondrie

L'action sur ces deux voies permet de diminuer la stéatose hépatique, ce qui entraîne une amélioration du signal de l'insuline et donc une baisse de l'insulinorésistance (9).

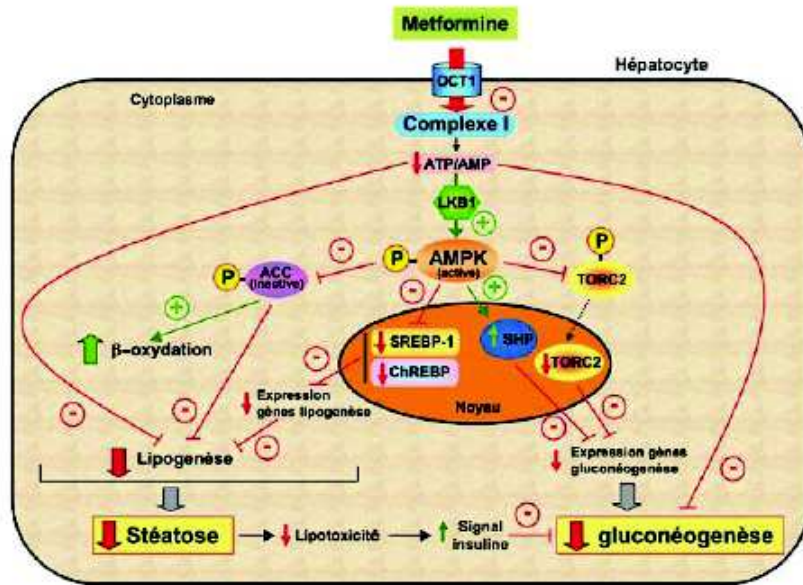


Figure 5 : Mécanisme d'action de la metformine dans l'hépatocyte

Source : Foretz et al. - Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2

4. Développement des cellules pancréatiques

Une étude américaine (17) a cherché à montrer les effets de la metformine sur le développement du pancréas et des cellules β . L'étude a été réalisée sur des rats en comparant un groupe traité par metformine à un groupe non traité. Cette comparaison a été réalisée in vitro et in vivo. Les résultats trouvés dans les groupes traités par metformine ne sont pas similaires in vitro et in vivo.

Stage of Development	Epithelium size (PDX1 cells)	Epithelium proliferation (E-cadherin, KI-67+)	Number of endocrine progenitors (NGN3+)	Endocrine progenitor proliferation (NGN3+, KI-67+)	Beta cell fraction (insulin+)	Beta cell proliferation (insulin+, KI-67+)
<i>In vitro</i> (E13.0)	↑	↑	↓	↔		
<i>In vivo</i> (E14.0)	↑	↔	↑	↔		
<i>In vivo</i> neonatal					↑	↔

Figure 6 : Résumé de l'exposition à la metformine pendant la gestation du développement du pancréas

E13.0 = stade embryonnaire au 13^e jour

E14.0 = stade embryonnaire au 14^e jour

Ki67 = marqueur de prolifération

Source : Gregg B et al. - Exposure of embryonic pancreas to metformin enhances the number of pancreatic progenitors

In vitro, ils supposent que l'augmentation de PDX1 (protéine qui permet la synthèse et la sécrétion d'insuline) pourrait retarder la différenciation des cellules NGN3 ce qui expliquerait la baisse des cellules NGN3 (progéniteurs endocrines nécessaires au développement du pancréas).

Si l'on met en contact les cellules avec de l'AICAR (un activateur de l'AMPkinase), les résultats retrouvés sont les mêmes, ce qui montre l'importance et l'activation de l'AMPK dans ce mécanisme.

In vivo, les glycémies sont significativement plus basses chez les rats traités par metformine à la naissance.

De plus, dans le groupe sous metformine nous pouvons observer une augmentation de l'intensité et de l'activité de p-S6 (enzyme permettant la régulation de la transcription en agissant sur la taille et la prolifération des cellules ainsi que l'homéostasie du glucose).

Enfin, au niveau des cellules β , dans le groupe traité par metformine, nous pouvons observer une taille de pancréas et une prolifération similaire au groupe contrôle non traité mais avec une proportion plus élevée de cellules β .

Cette étude permet de démontrer l'action de la metformine d'une part sur la modification du programme de développement pancréatique en augmentant les progéniteurs endocrines tels que PDX1 et NGN3. D'autre part en augmentant la proportion de cellules β chez les rats. Ces actions directes au niveau du pancréas permettent une meilleure homéostasie du glucose.

5. Effets à court et moyen terme chez les enfants

L'administration de cette molécule pendant la grossesse étant à l'étude, il est important de l'étudier également dans le futur et pas uniquement à l'instant T. Pour cela, plusieurs études ont étudié les enfants durant la petite enfance. Concernant leur développement après deux ans des études sont actuellement en cours.

Une première étude finlandaise (18), a étudié les enfants tous les 6 mois environ depuis leur naissance. Jusqu'à leur 12 mois, aucune différence n'a été dépistée au niveau du développement tant sur le plan morphologique qu'intellectuel. A 18 mois, les enfants dont les mères étaient traitées par metformine, sont plus grands et ont un poids plus élevé que ceux de mères traitées par insuline, néanmoins ils ont un IMC identique. Concernant le développement moteur et linguistique, aucune différence n'a été relevée entre les deux groupes.

Une deuxième étude américaine (19), a comparé les enfants de femmes traitées en périconceptionnel pour un SOPK et durant toute leur grossesse à des enfants nés de mères sans traitement. Dans ce cas ci, l'exposition a donc été très précoce et administrée pendant toute la durée de gestation. La différence se trouve au niveau des garçons, qui ont un poids à 3, 6, 12 et 18 mois plus bas que les autres. Concernant les filles, on peut noter une différence du poids et de la taille les premiers mois de vie, mais qui s'atténue lors de leur croissance avec des caractéristiques similaires aux autres enfants. Le développement moteur et social est similaire pour tous les enfants.

Une autre étude australienne / néo-zélandaise (20) a étudié ces enfants à l'âge de 2 ans. Les auteurs ont pu relever trois différences significatives au niveau des mesures de leur corps. Ceux dont leur mère étaient traitées par metformine, ont une circonférence plus élevée du bras supérieur, ainsi que des plis cutanés plus épais au niveau sub-scapulaire et du biceps. Par contre, ces enfants ont des IMC et des pourcentages de masse grasse similaires ce qui suggère qu'ils ont plus de graisse sous cutanée et donc moins de graisse viscérale.

La metformine pourrait donc être responsable d'une meilleure distribution de la graisse dans le corps.

II. Risques de la Metformine : complications maternelles et fœtales sous Metformine versus Insuline

L'insuline, le traitement de référence de nos jours pour le diabète gestationnel insulino-dépendant, a la propriété d'être totalement inoffensive aussi bien pour la mère que pour son fœtus. Cela est dû à son poids moléculaire élevé qui permet à l'insuline de ne pas passer la barrière placentaire. Néanmoins, la metformine est une petite molécule qui quant à elle passe la barrière placentaire. C'est pour cela que la sécurité d'un tel traitement est à étudier sous tous ses angles et spécifiquement au niveau des complications materno-foetales avant de pouvoir obtenir une AMM dans le traitement du diabète gestationnel.

Pour une meilleure compréhension de nos résultats, p sera significatif si $<0,05$.

1. Risques maternels

1.1. Poids maternel

Une étude iranienne (21) a comparé la prise de poids totale des femmes durant leur grossesse. Cela a pu mettre en évidence une prise de poids plus faible chez les femmes sous metformine que celles sous insuline (11,3kg vs 13,7kg, $p<0,001$). De même dans une autre étude, pakistanaise cette fois (22), les femmes sous metformine ou bien metformine + insuline ont pris moins de poids durant leur grossesse que les femmes traitées par insuline (9,8kg vs 12,5kg, $p=0,000$).

Si nous regardons la prise de poids uniquement à partir de la mise en place du traitement jusqu'à l'accouchement, deux études (23,24) recensent une prise de poids plus importante chez les femmes sous insuline ($p<0,001$).

Si nous nous intéressons à la perte de poids dans le post-partum, l'étude de Rowan et al. (25) met en avant une perte de poids plus importante chez les femmes ayant été traitées par metformine en comparaison à celles traitées par insuline, au moment de la visite post natale (8,1kg vs 6,9kg, $p=0,006$).

1.2. Hypertension artérielle et pré-éclampsie

En 2011, Goh et son équipe montrent à travers leur étude (26) l'impact du traitement sur l'hypertension artérielle. 3 groupes ont été réalisés dans ces travaux, un premier

où les femmes étaient uniquement sous régime, un autre où le traitement était de l'insuline et un dernier où le traitement était de la metformine. Dans ce dernier, 2 sous groupes ont été formés avec 249 femmes exclusivement sous metformine et 216 femmes sous metformine + insuline. Si nous étudions les résultats parmi les 3 groupes nous n'en trouvons pas de significatifs. Néanmoins, si nous nous intéressons aux sous groupes, nous retrouvons plus d'hypertension gestationnelle chez les femmes traitées par metformine+insuline (6% vs 10,2%, $p=0,004$) que celles sous metformine exclusivement.

Une autre étude (23) nous montre l'incidence de la pré-éclampsie chez les mères. En effet, nous retrouvons une fréquence plus élevée de pré-éclampsie chez les femmes sous insuline (9 vs 2) que celles sous metformine exclusivement, mais ce chiffre n'est pas significatif ($p=0,06$). Néanmoins, si nous comparons les femmes sous insuline aux femmes sous metformine et/ou insuline, la fréquence de pré-éclampsie est significativement plus élevée chez celles sous insuline seule ($p=0,02$).

1.3. Glycémie

L'étude de Rowan et al. (25) s'est intéressée à la glycémie maternelle à plusieurs moments de la journée et du traitement. Les résultats montrent lors du contrôle glycémique en post-prandial une semaine après la randomisation c'est à dire une semaine après le début de la prise du traitement, une valeur plus basse chez les femmes sous metformine (117mg/dl vs 120,6mg/dl, $p=0,006$) que celles sous insuline.

De plus, sur l'ensemble de la prise du traitement c'est à dire du moment de la randomisation jusqu'à l'accouchement, l'étude révèle que les valeurs glycémiques deux heures après le repas sont plus basses chez les patientes sous metformine (111,6mg/dl vs 115,2mg/dl, $p=0,003$).

Une étude anglaise (23) a étudié la glycémie maternelle dans le post-partum après la réalisation d'une HGPO. Il s'est avéré que la seule valeur significative retrouvée soit la glycémie à jeun, celle-ci ayant une médiane plus basse chez les patientes qui prenaient de la metformine (4,7mmol/l vs 5mmol/l, $p<0,001$) que celles qui étaient sous insuline.

1.4. Tolérance et acceptation du traitement par la patiente

Une seule étude (25) s'est intéressée à l'acceptation du traitement par les patientes. Un questionnaire (Annexe II) a été remis aux patientes durant la première semaine du post-partum.

Plusieurs informations peuvent être tirées de ce questionnaire :

- 76,6 % des femmes sous metformine voudraient garder ce traitement lors d'une prochaine grossesse, tandis que dans le groupe des femmes sous insuline, uniquement 38,4 % souhaiteraient garder le même traitement.
- Si les femmes qui étaient sous insuline pouvaient choisir leur traitement lors d'une grossesse ultérieure, 54,1% commenceraient avec de la metformine, 28,4% avec de l'insuline et 17,5 % ne sont pas sûres.
- La partie la plus simple dans le traitement pour les femmes sous metformine est la prise du médicament pour 59 % d'entre elles. Alors que pour les femmes sous insuline, la partie la plus simple du traitement pour 36% est la prise des glycémies capillaires.
- La partie la plus difficile du traitement est la même pour les deux groupes, il s'agit du respect du régime alimentaire. Néanmoins, nous pouvons relever que 10 % des femmes sous metformine trouvaient difficile la prise du traitement en parallèle aux femmes sous insuline qui pour 27,2% d'entre elles trouvaient que les injections étaient la partie la plus compliquée.

Concernant la tolérance du traitement d'un point de vue médicamenteux, cinq études (21–23,25,27) révèlent une intolérance gastro intestinale de type nausées, vomissements, diarrhées représentant 1,9% à 8% des femmes sous metformine selon les études.

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats significatifs des complications maternelles.

Etude	Poids maternel	Hypertension artérielle et pré éclampsie	Glycémie
Rowan et al.	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Prise de poids avec la metformine ↗ Perte de poids avec metformine 		↘ Glycémies avec la metformine
Balani et al.	↘ Prise de poids avec la metformine	↗ pré éclampsie avec insuline	↘ Glycémie a jeun dans le post-partum avec la metformine
Ijäs et al.			
Goh et al.		↗ HTA avec metformine+insuline	
Niromanesh et al.	↘ Prise de poids avec la metformine		
Ainuddin et al.	↘ Prise de poids avec la metformine		
Borg et al.	↘ Prise de poids avec la metformine		

HTA : hypertension artérielle

2. Risques foetaux

2.1. Hypoglycémies

Trois études (22,24) montrent que les hypoglycémies néonatales sont moins fréquentes chez les nouveau-nés de mère traitées par metformine ($p=0,039$ et $p=0,015$) par rapport aux mères traitées par insuline.

Dans l'étude de Balani et al. (23) , si les hypoglycémies néonatales sont comparées entre les mères traitées par metformine exclusivement ou insuline nous ne trouvons pas de résultats significatifs (9 vs 18, $p=0,09$). Néanmoins, si nous ajoutons les 13 femmes traitées par metformine+insuline au groupe des femmes traitées exclusivement par metformine et que nous les comparons à celles sous insuline, à ce moment-là le résultat devient significatif ($p=0,04$).

Une autre étude (25) s'est intéressée de plus près aux hypoglycémies en étudiant aussi les hypoglycémies sévères. Dans ce cas là , étaient étudiés les nouveau-nés qui avaient régulièrement des glycémies inférieures à 46,8mg/dl mais aucune différence significative n'a pu être relevée. Ensuite, parmi ces nouveau-nés ci, ils ont observé combien n'avaient jamais eu d'hypoglycémies sévères c'est à dire inférieures à 28,8mg/dl. Ils ont pu remarquer que chez les femmes sous metformine uniquement 12 nouveau-nés ont eu une hypoglycémie sévère contre 30 nouveau-nés chez les femmes sous insuline ($p=0,008$).

Une étude Néo-Zélandaise (26) a formé 3 groupes de patientes. Un groupe sous régime, un sous insuline et un dernier sous metformine. Certaines patientes étant exclusivement sous metformine et d'autres nécessitant de l'insuline en supplément. Ils ont comparé le pourcentage de bébés qui nécessitaient des surveillances glycémiques.

Il s'est avéré que les nouveau-nés qui nécessitaient le moins de surveillances étaient ceux nés de mères sous metformine (régime 7,4 %, Insuline 11,1 %, metformine 5,1 %, $p=0,004$). L'étude a été poussée un peu plus loin en gardant les mêmes groupes mais en retirant les femmes avec des bébés « small for gestational

age at birth ». Après exclusion, le résultat reste significatif avec une nécessité de surveillance glycémique de 8,4 % des nouveau-nés de mères sous insuline, 6,3 % de celles sous régimes et 4% sous metformine ($p=0,03$).

De plus, ont été comparées parmi le groupe des mères sous metformine celles qui l'étaient exclusivement et celles qui nécessitaient de l'insuline. 3,2 % des nouveau-nés de mères sous metformine exclusivement avaient besoin de surveillance glycémique contre 7,3 % des bébés nés de mères sous metformine+insuline ($p=0,04$).

2.2. Séjour en soins intensifs

Si nous nous intéressons à l'admission en unité de soins intensifs, deux études (23,26) retrouvent moins d'admissions pour les nouveau-nés de mères sous metformine ($p<0,01$ et $p=0,04$)

Ensuite, pour les hospitalisations de plus de 24h en unité (22), il s'est avéré que 2 % des nouveau-nés de mères traitées par metformine y étaient hospitalisés contre 13 % de ceux de mères sous insuline ($p=0,047$).

Puis, la comparaison des hospitalisations de plus de 48h (26) révèle un résultat similaire avec moins d'enfants de mères sous metformine hospitalisés ($p=0,014$).

Enfin, si nous comparons la metformine exclusivement au traitement metformine+insuline, deux études trouvent des résultats significatifs avec moins d'hospitalisations de plus de 24h (22) ($p=0,038$) et moins d'hospitalisations de plus de 48h (26) ($p=0,03$) pour les nouveau-nés de mères sous metformine exclusivement.

2.3. Photothérapie

Une seule étude, celle de Balani et al. (23), réalisée en 2009, montre que les nouveau-nés de mères sous insuline font plus d'ictère. On retrouve 30 bébés atteints d'ictère parmi les 100 mères traitées par insuline contre 8 chez les 100 mères traitées par metformine ($p<0,01$).

2.4. Terme à la naissance

Sur trois études (23,25,26) rapportant des résultats significatifs, nous retrouvons des informations opposées. Deux études trouvent plus de naissances prématurées dans le groupe sous insuline.

En effet, pour les accouchements avant 37 SA, une première étude (26) retrouve un taux plus élevé pour les mères sous insuline ($p=0,005$) avec un taux plus élevé de déclenchements (15 % vs 8,9 % et 7,6%). Le taux de travail spontané est quasiment similaire dans les 3 groupes (régime, insuline, metformine). La deuxième étude (23), retrouve le même résultat avec 10 % de naissances prématurées dans le groupe sous insuline contre 0 % de naissances prématurées dans le groupe sous metformine ($p<0,01$), sachant que le taux de déclenchement est similaire.

De plus, seule la première étude (23) retrouve un taux plus élevé de prématurés < 32 SA chez les mères sous insuline ($p=0,009$).

D'autre part, l'étude néo-zélandaise de Rowan et al. (25), trouve plus d'accouchements avant 37 SA pour les mères sous metformine ($p=0,04$). On ne trouve rien de significatif concernant le début de travail c'est à dire s'il est spontané ou iatrogène si ce n'est une légère tendance à plus de mise en travail spontanée ($p=0,07$). Néanmoins, le terme moyen de l'âge gestationnel à la naissance est cliniquement presque identique avec 38,3SA dans le groupe sous metformine et 38,5SA dans le groupe sous insuline ($p=0,02$).

Concernant les prématurés nés avant 32 SA, chaque groupe compte un seul cas.

2.5. Poids du nouveau-né à la naissance

Une première étude finlandaise (27) ne trouve pas de résultats significatifs en comparant le groupe sous insuline par rapport à la metformine. Ils comparent donc, metformine exclusivement par rapport à metformine+insuline, et trouvent un résultat significatif. Les nouveau-nés du groupe metformine exclusivement ont un poids de naissance plus bas (3615g vs 3919g, $p=0,022$).

Une autre étude pakistanaise (22), trouve deux résultats significatifs. Elle compare d'une part, la metformine exclusive à l'insuline et d'autre part, la metformine+insuline à l'insuline seule. Dans les deux cas, ce sont les nouveau-nés du groupe insuline exclusivement qui ont un poids de naissance plus élevé ($p=0,002$ et $p=0,001$).

Deux autres études (21,23) n'ont pas trouvé de résultats significatifs au niveau du poids et se sont donc intéressées aux percentiles. Balani et al. (23), ont trouvé que les nouveau-nés du groupe metformine exclusivement avaient un poids de naissance moyen au 44,6^e percentile alors que ceux du groupe insuline étaient au 56,1^e percentile ($p<0,01$). De plus, nous pouvons noter plus de naissances >90^e percentile et de plus de 4 kg dans le groupe sous insuline mais non significatifs.

Niromanesh et al. (21), trouvent la même différence, il y a deux fois plus de naissances avec un poids des nouveau-nés supérieur au 90^e percentile dans le groupe sous insuline ($p=0,012$). Ils ont aussi comparé le périmètre crânien, thoracique, brachial et la taille qui sont tous plus élevés chez les nouveau-nés de mères sous insuline.

Par contre aucune étude ne s'est intéressée au diamètre biacromial pouvant être la cause principale de dystocie des épaules, une complication fréquente du DG.

Tableau 2 : Récapitulatif des résultats significatifs des complications foetales.

Etude	Hypoglycémies	Séjours en soins intensifs
Rowan et al.	Hypoglycémies avec la metformine	
Balani et al.	Hypoglycémies avec la metformine	avec l'insuline
Ijäs et al.		
Goh et al.	metformine+insuline	avec metformine+insuline
Niromanesh et al.		
Ainuddin et al.	Hypoglycémies avec la metformine	avec l'insuline
Borg et al.	Hypoglycémies avec la metformine	

Etude	Terme à la naissance	Photothérapie	Poids du nouveau-né
Rowan et al.	Prématurés avec la metformine		
Balani et al.	Prématurés avec l'insuline	avec l'insuline	avec l'insuline
Ijäs et al.			
Goh et al.	Prématurés avec l'insuline		avec metformine+insuline
Niromanesh et al.			avec l'insuline Périmètre crânien avec la metformine
Ainuddin et al.			avec l'insuline
Borg et al.			

DISCUSSION

I. Différences relevées mettant en jeu la comparabilité des études entres elles

Ces différences notables seront analysées uniquement dans les études de la deuxième partie car ces dernières sont réalisées sur des être humains et sont donc comparables. Un autre point de la discussion sera dédié à la physiopathologie de la première partie, cette dernière étant étudiée sur des animaux.

1. Biais de sélection

La méthode de sélection n'est pas équivalente pour toutes les études. Parmi nos 7 études retrouvant des résultats significatifs, 5 d'entre elles ont fait le choix de la randomisation afin d'inclure un minimum de biais. Cependant, 2 études (23,26) n'ont pas fait ce choix là ce qui intègre donc plus de biais dès le début de l'étude.

Les deux donnent les informations sur chaque traitement et laissent les patientes choisir le traitement qu'elles souhaitent. Par contre, dans l'étude de Goh et al. (26) les patientes souhaitant prendre de la metformine mais qui ont une glycémie à jeun $\geq 1,08\text{g/L}$ sont encouragées à commencer en plus une insuline lente le soir. Cette non randomisation peut donc entraîner un biais dans les résultats car les femmes n'ont pas un traitement imposé mais choisi.

2. Taille d'échantillonnage

La taille des échantillons est variable : de 1269 femmes au maximum (26) à 100 femmes au minimum (24,27). Sachant que 71 % des études ont un échantillon compris entre 100 et 200 femmes, la représentativité des résultats sera restreinte dans ces cas-là.

3. Variabilité de la population étudiée

D'après le CNGOF (1), les facteurs de risques principaux du DG sont la surcharge pondérale, l'âge, l'ethnie, les antécédents familiaux au 1^{er} degré de DT2 et les antécédents obstétricaux de DG ou de macrosomie.

Les caractéristiques maternelles ne reprennent pas toujours tous les facteurs de risques. Seulement 3 études (21,23,25) tiennent compte de tous dans leurs caractéristiques. En général ce sont les antécédents familiaux et/ou obstétricaux qui font défaut.

Nous pouvons noter la prise en compte de la glycémie dans les caractéristiques de toutes les études.

De plus, les moyennes de toutes ces caractéristiques varient selon les études et rendent l'interprétation des résultats propre à chaque échantillon ce qui n'est pas forcément représentatif de toute la population.

4. Recommandations non uniformes dans le dépistage du DG

Parmi les 7 études utilisées, aucune n'a employé la même façon de procéder au dépistage du diabète gestationnel, rendant les résultats moins interprétables.

Tout d'abord concernant l'âge gestationnel au moment du dépistage. Les fenêtres sont plus ou moins étendues allant de 12 SA pour les plus précoces à 36 SA pour les plus tardives. Cette amplitude de dépistage n'est pas uniforme entraînant un biais dans les résultats car les patientes n'auront pas la même durée de traitement selon le moment où elles ont été dépistées.

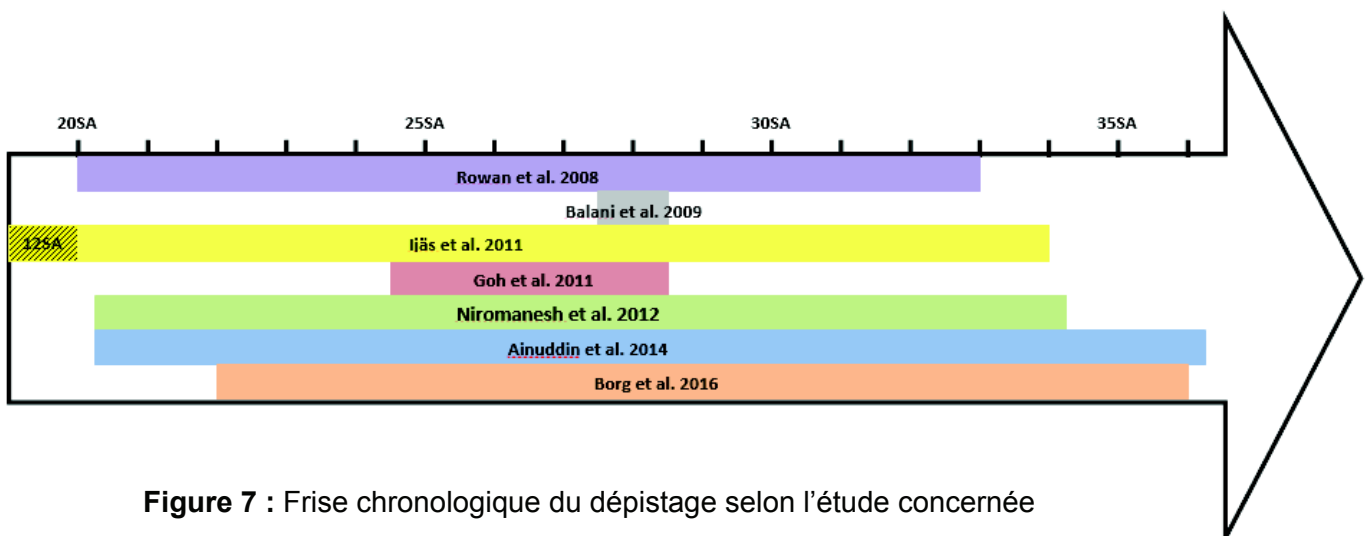


Figure 7 : Frise chronologique du dépistage selon l'étude concernée

Puis concernant les valeurs diagnostiques, ces dernières ne sont pas non plus uniformes ce qui signifie qu'une patiente potentiellement atteinte de DG dans une étude ne le sera pas forcément dans une autre.

A ce jour il n'existe pas encore de consensus universel concernant le dépistage du DG et les recommandations. Depuis l'étude internationale Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) en 2008, une relation

entre les valeurs glycémiques maternelles et la fréquence des complications a été démontrée, apportant de nouvelles informations. L'IADPSG formé des médecins issus de 40 pays différents a réalisé des travaux afin d'uniformiser le dépistage ainsi que les valeurs seuils. Ces valeurs ont été publiées en 2010 et à ce jour pas encore adoptées par tous les pays. De plus, les études ont été réalisées au moment de ce grand changement et chaque pays avait encore ses propres recommandations. Il serait intéressant de réaliser des études en appliquant exactement les mêmes recommandations de dépistage afin de ne pas créer de biais.

De plus, les études ne parlent que de la réalisation d'HGPO mais il serait intéressant de savoir si un dépistage plus précoce est réalisé avec une glycémie à jeun suite à des facteurs de risques en début de grossesse comme c'est le cas en France. Ces recommandations permettraient en outre, de dépister davantage de femmes atteintes de DG et d'autant plus précocement.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif du dépistage du diabète gestationnel.

	ADIPS (Nouvelle Zélande) 1998	ADIPS (Australie) 1998	Critères OMS Modifiés en 1999	ACOG (Critères Carpenter et Coustan) 2001	ADA 2004	IADPSG OMS 2013 ADA 2014	Autres (Finlande)
	HGPO 75g	HGPO 75g	HGPO 75g	HGPO 100g	HGPO 75g	HGPO 75g	HGPO 75g
	1 valeur pathologique	1 valeur pathologique	1 valeur pathologique	2 valeurs pathologiques	2 valeurs pathologiques	1 valeur pathologique	1 valeur pathologique
HGPO 0'	≥ 1,00 g/l	≥ 1,00 g/l	≥ 1,10 g/l	≥ 0,95 g/l	≥ 0,95 g/l	≥ 0,92 g/l	≥ 0,95 g/l
HGPO 1h				≥ 1,80 g/l	≥ 1,80 g/l	≥ 1,80 g/l	≥ 1,98 g/l
HGPO 2h	≥ 1,64 g/l	≥ 1,46 g/l	≥ 1,40 g/l	≥ 1,55 g/l	≥ 1,55 g/l	≥ 1,53 g/l	≥ 1,73 g/l
HGPO 3h				≥ 1,40 g/l			
Etude	Goh et al. *	Rowan et al.	Balani et al.	Borg et al. Niromanesh et al.**	Ainuddin et al.*	France	Ijäs

* HGPO 50g préalable et si glycémie à jeun > 1,40g/l alors HGPO 75g

**HGPO 50g au préalable et si glycémie à 1h > 1,30g/l alors HGPO 75g

ADIPS : Australasian Diabetes In Pregnancy Society

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA : American Diabetes Association

IADPSG : International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

5. Biais par rapport au traitement de metformine

Pour commencer, toutes les études sont unanimes sur un point, la dose maximale par jour à ne pas dépasser est de 2500 mg. Si cette quantité ne suffit pas à réguler les valeurs glycémiques alors une insulinothérapie sera introduite en supplément. Cette similarité entre études permet de savoir dans quelles situations l'insuline est nécessaire en supplément et d'étudier plus précisément le profil de ces femmes afin d'améliorer leur prise en charge.

La posologie de départ n'est pas la même dans toutes les études, une partie commence avec 500 mg par jour et une autre partie avec 1000 mg par jour pris en une ou deux fois. Pour quasiment toutes les études l'augmentation de la posologie se fait par 500 mg par semaine ou deux semaines selon les valeurs glycémiques, voir 1000 mg parfois si les valeurs le nécessitent. Une seule étude commence avec une posologie à 750 mg/j et augmente de 750 mg par semaine. Aucun lien avec les effets indésirables n'est retrouvé en comparant les études entre elles. Cependant il serait intéressant de disposer de données plus précises pour des femmes ayant le même profil avec des posologies différentes.

II. Point de physiopathologie

En cas de diabète gestationnel, l'altération de l'insulinosécrétion ne permet pas de contrer l'insulinorésistance physiologique de la grossesse entraînant une perturbation des glycémies et la formation d'un syndrome métabolique (28). Pour répondre à ce problème il est parfois nécessaire d'instaurer une insulinothérapie, mais cette dernière permet uniquement de combler le besoin en insuline supplémentaire nécessaire. Aucun bénéfice au niveau physiopathologique n'est relevé hormis l'amélioration des glycémies nécessaire au bon déroulement de la grossesse et à la croissance du fœtus.

Néanmoins, dans la littérature plusieurs bénéfices au niveau physiopathologique ont été montrés concernant la metformine :

- Réduction de l'hyperglycémie à court et long terme

- Diminution du stress oxydant
- Amélioration de l'insulinorésistance
- Modification du développement pancréatique

Ces bénéfices physiopathologiques se retrouvent dans les résultats sur les femmes traitées par metformine montrant une amélioration des glycémies chez les mères et chez les nouveau-nés à la naissance, une prise de poids plus faible ainsi que des poids de naissance des nouveau-nés moins élevés.

Ces arguments permettent de valider en partie notre hypothèse. En effet la metformine agit sur l'insulinorésistance et est plus bénéfique au niveau physiopathologique que l'insuline. Cependant, l'analyse de ces bénéfices n'est pour le moment qu'au stade de la recherche animale et n'a pas encore été prouvée sur l'Homme mais tend vers des avantages du traitement par la metformine. Aux vues de ces prémices, la metformine pourrait être une avancée majeure dans le traitement du diabète gestationnel en permettant une prise en charge et une amélioration globale de ce syndrome métabolique.

C'est pour cela que plusieurs études s'intéressent au développement de ces enfants, pour le moment limité à un âge de 2 ans et décrivant une meilleure distribution de la graisse dans le corps. Dans quelques années des études verront le jour sur ces enfants qui auront grandi afin d'évaluer leur développement.

III. Les avantages de la metformine

1. Sur le plan obstétrical

Nous avons pu analyser à travers les 7 études plusieurs avantages sur le plan obstétrical tant sur le plan maternel que sur le plan foetal.

Sur le plan maternel, l'impact majeur relevé dans 5 études est la **prise de poids maternelle qui est moindre** pendant la grossesse pour les femmes traitées par metformine . Sachant que pour les femmes ayant un IMC >25 le risque d'avoir un DG est plus élevé, il est primordial de limiter la prise de poids. Parmi les 363 femmes

traitées par metformine dans l'étude de Rowan et al. (25), il a même été retrouvé une perte de poids plus importante durant les 6 semaines du post-partum que les femmes traitées par insuline.

Concernant l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie seulement 2 études (23,26) trouvent des résultats significatifs ce qui est peu mais encourageant car en faveur de la metformine. De même pour les glycémies qui dans une étude (25) sont retrouvées plus basses chez les femmes traitées par metformine. Des études sont encore nécessaires à ce niveau là, avec des échantillons plus grands afin d'être plus interprétables et significatifs.

Sur le plan du nouveau-né, plusieurs avantages ressortent nettement des résultats. Il y a **moins d'hypoglycémies** chez les nouveau-nés de mères traitées par metformine. En effet, des protocoles sont mis en place afin de surveiller durant les premiers jours de vie les glycémies des nouveau-nés de mères diabétiques car l'hypoglycémie est l'un des principaux facteurs de risque à la naissance. Si nous confrontons ce résultat avec la physiopathologie réalisée sur les ratons, ceci pourrait être expliqué par le fait que les ratons de mères sous metformine ont une amélioration des signaux intracellulaires permettant l'augmentation d'activité et d'intensité de p-s6 (17). L'augmentation d'activité de ce composant régulant l'homéostasie du glucose permet d'expliquer la diminution du taux d'hypoglycémies néonatales.

Plusieurs études retrouvent des nouveau-nés avec des **poids de naissance plus bas** quand les mères sont traitées par metformine. Niromanesh et al. (21) trouvent aussi des périmètres crâniens inférieurs chez ces nouveau-nés. En effet, ces résultats sont encourageants car la macrosomie est une conséquence fréquente du DG. Nous pouvons donc nous interroger sur le fait que ces nouveau-nés normotrophes pourraient être la conséquence d'un diabète mieux équilibré sous metformine ce qui engendrerait moins d'hyper/hypoglycémies pour le fœtus. Ces résultats restent encore à étoffer dans des études de grandes envergure et pourraient être mis en relation avec l'âge gestationnel dans la mesure où la prise de

poids n'est pas achevée à 37 SA, moment où ils sont considérés à terme.

Trois études relèvent également **moins de séjours en soins intensifs** pour les nouveau-nés de mères traitées par metformine. Ceci pouvant éventuellement être expliqué par la réunion de diverses conséquences décrites ci-dessus, telles qu'une baisse du nombre d'hypoglycémies, de détresse respiratoires, de photothérapies (23), et des poids de naissance plus bas, nécessitant donc moins de surveillances et de prise en charge médicale.

2. Autres aspects

D'autres aspects concernant la vie quotidienne de ces femmes peuvent être décrits. Tout d'abord un **gain de temps** car le suivi nécessaire chez le diabétologue est moindre pour le traitement par metformine une fois la posologie adaptée et trouvée. De plus, une prise orale régulière est plus rapide que de réaliser plusieurs injections quotidiennement.

Si nous nous intéressons au **coût** de ce traitement, nous pouvons voir une nette différence de tarif selon le traitement. Compter moins de 3€ pour 30 comprimés de 500mg de metformine contre 15-20€ pour un stylo d'insuline rapide et 50€ pour un stylo d'insuline lente, contenant chacun 300UI.

Enfin à travers leur questionnaire (**Annexe II**), Rowan et al. nous montrent que les femmes préfèrent une prise orale et le fait de ne pas avoir à se faire d'injections supplémentaires. Lors d'une prochaine grossesse ces dernières souhaiteraient majoritairement reprendre de la metformine, ce qui n'est pas le cas pour celles qui utilisaient de l'insuline. Ces résultats sont donc en faveur d'une bonne compliance et d'une **facilité** de prise de traitement .

Suite aux multiples avantages, nous pouvons remarquer que la metformine entraîne moins de complications que l'insuline, ce qui permet de valider notre seconde hypothèse. Le fait que cette molécule passe la barrière placentaire n'entraîne pas plus de complications ni de malformations, il semble que cette molécule soit sécuritaire d'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) néanmoins des études plus approfondies restent à réaliser.

Le CRAT précise (29) :

- Durant le premier trimestre aucune malformation due à la molécule n'a été retrouvée, beaucoup de données sont rassurantes.
- Les nombreuses informations concernant la prise pendant le 2^e et 3^e trimestre sont aussi rassurantes, aucun effet néonatal n'a été retrouvé.
- Ce sont souvent des femmes porteuses de SOPK qui utilisent cette molécule en pré-conceptionnel et le poursuivent durant la grossesse.
- « L'utilisation de la metformine est possible quel que soit le terme de la grossesse si les spécialistes prenant en charge la patiente le jugent pertinent »
- L'allaitement est possible (sauf si prématurité ou altération rénale du nouveau-né).

IV. Les freins à l'utilisation de la metformine

1. Passage de la barrière placentaire

L'insuline est depuis longtemps utilisée sans crainte car cette grosse molécule ne passe pas la barrière placentaire et ne présente pas de risque pour le fœtus. Mais la metformine passe la barrière placentaire ce qui est source de multiples inquiétudes quant à son utilisation durant la grossesse. Du fait de son passage, elle pourrait être source de toxicité ou de tératogénéicité mais aucune étude n'a trouvé plus de malformations à la naissance chez ces nouveau-nés. Des études sont actuellement en cours pour connaître l'évolution future de ces enfants. Les quelques études actuellement trouvées recensent des enfants âgés de 2 ans tout au plus mais ne mentionnent aucun retard staturo-pondural, psychomoteur ou psychosocial.

2. Divergence sur la prématurité

Parmi les 7 études, 4 n'ont pas relevé de différences particulières sur le terme à la naissance. Néanmoins 3 études ont pu relever une différence concernant la prématurité. Cela dit, une divergence subsiste car certaines trouvent plus de prématurité dans le groupe sous metformine alors que pour d'autres il s'agit du groupe sous insuline.

Si nous regardons l'étude (26) avec le plus grand échantillon (soit n=1269), elle

recense plus de prématurité <37 SA dans le groupe traité par insuline ($p=0,005$) dont 2 fois plus de déclenchements que dans le groupe sous metformine. Ce qui pourrait signifier un meilleur équilibre glycémique et de meilleures biométries sous metformine entraînant moins de prématurité iatrogène. Nous pouvons également remarquer dans cette étude un plus grand nombre de prématurés <32 SA dans le groupe sous insuline et sous régime que sous metformine ($p=0,009$), néanmoins sans explications. Ces cas mériteraient d'être étudiés plus précisément afin de comprendre et essayer de trouver un lien à cette grande prématurité. Peut-être que ces grandes prématurités pourrait être associées à d'autres pathologies telles que de l'hypertension artérielle ou la pré-éclampsie.

De même, Balani et al. (23) recensent plus de prématurité <37 SA dans le groupe sous insuline (10 % vs 0%) mais avec un taux de déclenchements similaire. Cette prématurité spontanée devrait être davantage étudiée afin d'essayer d'en expliquer la cause.

Enfin Rowan et al. (25) trouvent plus de prématurité <37 SA dans le groupe sous metformine dont principalement une prématurité spontanée. Néanmoins l'âge gestationnel moyen reste statistiquement significatif (38,3 SA vs 38,5 SA) mais cliniquement quasiment similaire.

Ces résultats disparates doivent être analysés plus finement car dans ces cas là peu de détails sont donnés, mais il semble que les grossesses et les DG soient plus stables grâce à la metformine, ce qui expliquerait une diminution du taux de déclenchements.

V. Facteurs nécessitant une supplémentation en insuline

1. L'IMC

Trois études (25–27) se sont intéressées de plus près aux caractéristiques des femmes nécessitant de l'insuline en supplément de la metformine. Elles ont toutes pu relever que ces femmes avaient un IMC plus élevé.

Rowan et al. (30) ont étudié les besoins en insuline pour chaque classe d'IMC.

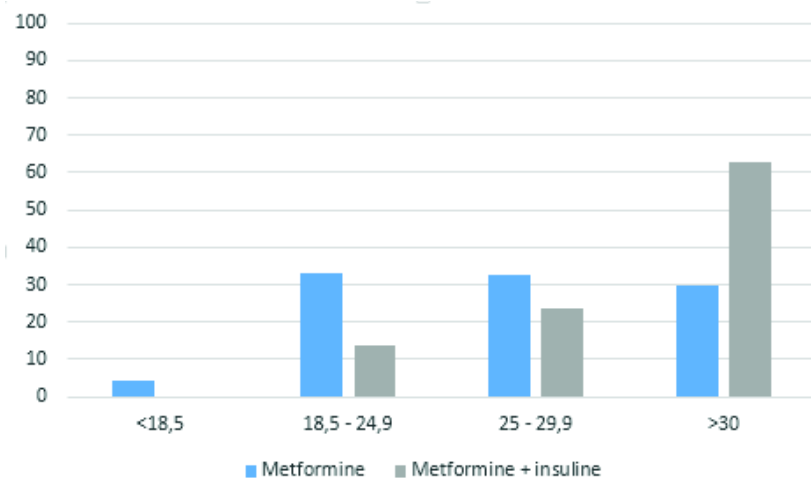


Figure 8 : Pourcentage de femmes nécessitant de l'insuline en supplément en fonction de l'IMC.

Le manque d'action de la metformine sur des patientes avec un IMC élevé laisse subsister de nombreuses questions. Ces patientes ont-elles un syndrome métabolique plus aggravé dans ces cas là ? La dose maximale de metformine pourrait-elle être augmentée afin de normaliser les glycémies sans ajouter d'insuline ? Une étude comparative entre la metformine exclusivement et la metformine + insuline devrait être réalisée afin d'affiner les paramètres du traitement car aucune n'existe encore à ce jour.

2. Les valeurs glycémiques

Ces 3 même études ont pu relever une autre caractéristique propre à ces femmes nécessitant de l'insuline. Leur glycémie à jeun est significativement plus élevée ce qui est le reflet d'un diabète gestationnel plus sévère avec donc un syndrome métabolique plus avancé. De plus, Rowan et al. trouvent chez ces femmes une hémoglobine glyquée (HbA1c) plus élevée au moment de l'inclusion.

Les questions relevées par ce manque d'efficacité de la metformine dans ce cas là sont les même que pour un IMC élevé car les deux sont étroitement liés. Ces femmes ont un IMC élevé entraînant une dysrégulation du système endocrine avec un syndrome métabolique plus sévère reflété par des glycémies à jeun perturbées et plus élevées nécessitant des traitements plus lourds.

3. L'ethnie

Deux études mettent en avant une proportion plus élevée de supplémentation en insuline chez les femmes provenant du Pacifique (îles du Pacifique, Maori...). Nous pouvons nous interroger si dans certains cas des facteurs environnementaux et génétiques n'interviendraient pas dans la prévalence et la sévérité des diabètes.

CONCLUSION

Le diabète gestationnel est un véritable problème de santé publique avec une prévalence en constante augmentation et dans certains cas nécessitant une insulinothérapie. Nous nous sommes interrogés sur l'alternative de traitement que pourrait représenter la metformine en réalisant une revue de la littérature.

Bien que les populations et les recommandations ne soient pas toujours comparables entre elles, toutes les études semblent être en accord sur l'innocuité de la metformine malgré le passage de la barrière placentaire. De plus, les complications maternelles et fœtales sont en général moins fréquentes lorsque les femmes sont traitées par metformine que par insuline. Ces résultats sont en accord avec les études menées sur les animaux et l'analyse de la physiopathologie sur ces derniers.

Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires car certaines données restent encore floues ou contradictoires. Le point principal suscitant débat entre les études reste la prématurité qui devrait être étudiée plus en détail afin de savoir s'il s'agit d'une prématurité iatrogène ou spontanée et associée à d'autres pathologies ou non.

De plus, il est nécessaire de réaliser des études complémentaires afin d'avoir plus d'informations sur ce traitement et sur le profil des patientes :

- Comparer la metformine+ insuline à la metformine exclusivement
- Connaître davantage l'impact de la posologie en prenant le même profil de femmes et des posologies différentes de metformine afin d'affiner la prise du traitement et savoir si la dose maximale peut être augmentée
- Étudier le développement des enfants exposés, à un âge plus avancé
- Réaliser des études avec des recommandations et un dépistage similaire

Enfin nous avons pu relever une disparité entre les différentes recommandations du diabète gestationnel selon les pays. En effet, peut-être que la mise en place d'un consensus universel de dépistage permettrait une meilleure prise en charge des patientes et une communication entre les pays afin de pouvoir récolter un maximum d'informations et de les mettre en commun pour améliorer la prise en charge du diabète.

Malgré les divergences de chaque étude et un niveau de preuve scientifique plus ou moins élevé, les résultats semblent encourageants pour le futur, nous permettant d'envisager cette alternative de traitement à moyen terme.

BIBLIOGRAPHIE

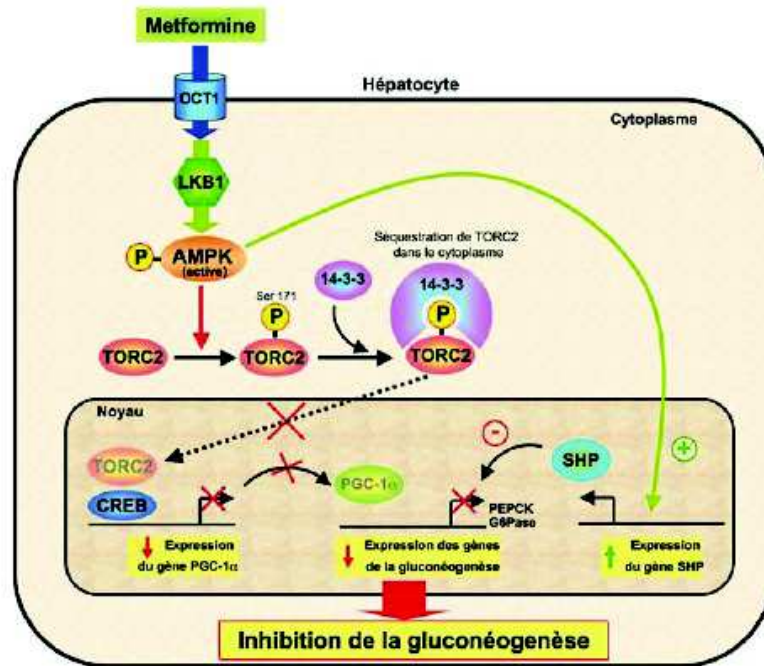
1. CNGOF. Recommandations des pratiques cliniques : le diabète gestationnel. 10 déc 2010;39(8S2):1-342.
2. INVS. Diabète gestationnel en France en 2012: dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse [Internet]. 2012 [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: <http://opac.invs.sante.fr>
3. F. Galtier. Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010;32(8S2):144-70.
4. Rapport final ENP 2010 - Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. [Internet]. 2010 [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf
5. Bonnefont-Rousselot D, Beaudeau J-L, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. 20 févr 2008;62(3):147-57.
6. Senat M-V, Deruelle P. Le diabète gestationnel. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 1 mars 2016;44(4):244-7.
7. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An Update. Ann Intern Med. 2 juill 2002;137(1):25-33.
8. Goichot B, Meyer N. Guide de lecture critique d'un article médical original [Internet]. Faculté de médecine de Strasbourg; 2011 [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://med.unistra.fr/>
9. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. Médecine Mal Métaboliques. janv 2009;3(1):48-54.
10. Diamanti-Kandarakis E, D Christakou, C. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology. 2010;162:193-212.
11. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. J Clin Invest. mai 2007;117(5):1422-31.
12. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. Biochem J. 15 juin 2000;348 Pt 3:607-14.
13. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest. oct 2001;108(8):1167-74.
14. Bonnefont-Rousselot D, Raji B, Walrand S, Gardès-Albert M, Jore D, Legrand A,

- et al. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism*. 1 mai 2003;52(5):586-9.
15. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*. 15 sept 2001;358(9285):893-4.
 16. Cleasby ME, Dzamko N, Hegarty BD, Cooney GJ, Kraegen EW, Ye J-M. Metformin Prevents the Development of Acute Lipid-Induced Insulin Resistance in the Rat Through Altered Hepatic Signaling Mechanisms. *Diabetes*. 1 déc 2004;53(12):3258-66.
 17. Gregg B, Elghazi L, Alejandro EU, Smith MR, Blandino-Rosano M, El-Gabri D, et al. Exposure of Embryonic Pancreas to Metformin Enhances the Number of Pancreatic Progenitors. *Diabetologia*. déc 2014;57(12):2566-75.
 18. Ijäs H, Väärasmäki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1 juin 2015;122(7):994-1000.
 19. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor–social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod*. 1 juin 2004;19(6):1323-30.
 20. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes Care*. oct 2011;34(10):2279-84.
 21. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. déc 2012;98(3):422-9.
 22. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract*. févr 2015;107(2):290-9.
 23. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case–control study. *Diabet Med*. 1 août 2009;26(8):798-802.
 24. Borg H, Ezat S, Borg H, Ezat S. Metformin Opposed to Insulin in the Management of Gestational Diabetes. *Res Obstet Gynecol*. 2016;4(2):17-26.
 25. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 8 mai 2008;358(19):2003-15.

26. Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med.* 1 sept 2011;28(9):1082-7.
27. Ijäs H, Vääräsmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 juin 2011;118(7):880-5.
28. Vambergue A, Valat A-S, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. /data/revues/03682315/0031SUP6/3/ [Internet]. 9 mars 2008 [cité 25 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/114603>
29. CRAT. Metformine [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2018 [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
30. Rowan JA, Hague WM, Gao W. Supplementary Appendix: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 8 mai 2008;358(19):2003-15.

ANNEXES

ANNEXE I : Contrôle de l'expression des gènes par la metformine.



ANNEXE II : Questionnaire donné aux femmes dans l'étude de Rowan et al.

Table 4. Results of Questionnaire on Acceptability of Treatment.*

Question	Metformin Group (N = 334)	Insulin Group (N = 331)	P Value
	<i>no. (%)</i>		
How often did you forget to take your medication?†			<0.001
Never or rarely	231 (69.4)	267 (80.7)	
1–3 times/wk	81 (24.3)	52 (15.7)	
4–6 times/wk	12 (3.6)	2 (0.6)	
>6 times/wk	9 (2.7)	10 (3.0)	
Which medication would you choose in another pregnancy?			<0.001
Metformin tablets	256 (76.6)	127 (38.4)	
Insulin injections	42 (12.6)	90 (27.2)	
Not sure	36 (10.8)	114 (34.4)	
In another pregnancy, if you were told you were likely to need insulin injections to control the sugar levels but could try metformin first, what would you prefer?			<0.001
Start with metformin and add insulin if needed	270 (80.8)	179 (54.1)	
Go straight to insulin injections	36 (10.8)	94 (28.4)	
Not sure	28 (8.4)	58 (17.5)	
Which part of your diabetes treatment was the easiest?			<0.001
Doing finger-prick tests	74 (22.2)	119 (36.0)	
Being careful with diet	63 (18.9)	95 (28.7)	
Taking medication	197 (59.0)	117 (35.3)	
Which part of your diabetes treatment was the hardest?			0.001
Doing finger-prick tests	123 (36.8)	91 (27.5)	
Being careful with diet	176 (52.7)	150 (45.3)	
Taking medication	35 (10.5)	90 (27.2)	

* Percentages may not sum to 100 because of rounding.

† One woman in the metformin group did not respond to this question.

RÉSUMÉ

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Sa prévalence en constante augmentation est estimée entre 2 et 6 % nécessitant parfois une insulinothérapie. La metformine, un antidiabétique oral utilisé à ce jour dans le traitement du diabète de type 2, pourrait-elle être une alternative à l'utilisation de l'insuline dans ce cadre ?

Nous avons réalisé une revue de la littérature de ces 10 dernières années afin de répondre à cette question en évaluant la balance bénéfice / risque de la metformine. Pour ce faire nous avons tout d'abord étudié la physiopathologie sur les animaux puis les complications materno-foetales que peut induire la metformine suite à son passage au niveau de la barrière placentaire.

Au niveau physiopathologique les résultats mettent en avant chez la mère une réduction de l'hyperglycémie, une diminution du stress oxydant ainsi qu'une amélioration de l'insulinorésistance. Chez le fœtus les résultats soulignent une proportion de cellules β plus élevée, un développement morphologique et intellectuel similaire ainsi qu'une meilleure distribution de la graisse dans le corps.

Concernant les complications materno-foetales, les études semblent toutes être unanimes sur l'innocuité de la metformine sur le fœtus. Les résultats significatifs le plus souvent mis en avant pour les femmes traitées par metformine sont une prise de poids maternelle moindre, une diminution des hypoglycémies néonatales, moins de séjours en soins intensifs et des poids de naissance plus bas. Une divergence persiste quant à la prématurité qui constitue encore une variable présentant des résultats différents selon les études.

Au vu de ces résultats la metformine pourrait constituer une alternative à moyen terme mais des études restent encore à réaliser afin d'affiner les paramètres du traitement et la prise en charge des patientes.

Mots clés : Diabète gestationnel – Metformine – Insuline – Physiopathologie